Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Histochemische Eigenschaften der Panethschen Körnerzellen beim Goldhamster

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Hesemann
aus Munster

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0089

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Histochemische Eigenschaften der Panethschen Körnerzellen beim Goldhamster

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hartmut Hesemann
aus Munster

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

Berichterstatter: Professor Dr. W. Graumann

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Untersuchungsmaterial und Methodik	4
III.	Ergebnisse	6
	A. Die Panethschen Zellen des erwachsenen Goldhamster	6
	B. Die Panethschen Zellen während der Entwicklung	9
IV.	Diskussion	12
	A. Die Panethschen Zellen des erwachsenen Goldhamsters	12
	B. Funktionsentwicklung der Panethschen Zellen	23
V.	Zusammenfassung	26
VI.	Literaturverzeichnis	28

I. EINLEITUNG

Das Dünndarmepithel vieler Säugetierarten enthält neben den resorbierenden Saumzellen des Oberflächen- und Kryptenepithels, den schleimproduzierenden Becherzellen und den serotoninhaltigen enterochromaffinen Zellen auffallend granulierte Zellen. Diese, von SCHWALBE (1872) im Darm von Ratte, Maus und Meerschweinchen entdeckt, sind ausführlicher erstmals von PANETH (1888) bei der Maus beschrieben worden und werden jetzt vielfach als Panethsche Körnerzellen bezeichnet.

Eine zusammenfassende Darstellung der älteren Literatur findet sich bei PATZELT (1936). Diskutiert wurde neben morphologischen Besonderheiten vor allem die Frage nach der Herkunft der Panethschen Zellen, ihre Beziehung zu den anderen Zellen des Darmtraktes, ihr Vorkommen in der Tierreihe und ihre mögliche funktionelle Bedeutung.

Wegen des verhältnismäßig späten Auftretens in der Tierreihe gelten die Panethschen Zellen als eine phylogenetisch junge Erwerbung der Darmschleimhaut (BAECKER 1934; PATZELT 1936). Ihre höchste Entwicklungsstufe haben sie bei den Nagetieren erreicht. Wegen der großen morphologischen und färberischen Ähnlichkeit mit den exokrinen Drüsenzellen des Pankreas waren sich fast alle Untersucher darin einig, daß die Panethschen Zellen als typische Sekretzellen aufzufassen sind, die ihre Granula in das Lumen der Glandulae intestinales sezernieren, obwohl in histologischen Schnitten nur selten Sekretgranula in den Kryptenschläuchen nachzuweisen sind.

Über den chemischen Aufbau der Granula herrschten schon bald sehr divergente Auffassungen, da die Granula selbst bei nahe verwandten Species beträchtliche Unterschiede in ihrem Verhalten gegenüber den üblichen histologischen Färbeverfahren aufwiesen (BOERNER-PATZELT 1936; HINTZSCHE und ANDEREGG 1938).

Histochemische, autoradiographische und elektronenmikroskopische Untersuchungen haben zwar in den letzten Jahren tiefere Einsichten in Morphologie, Cytochemie und Kinetik der Körnerzellen und ihrer Sekretgranula bringen können, die Funktion dieser Zellen ließ sich jedoch bisher nicht eindeutig aufklären. Die vorgeschlagenen Hypothesen reichen von einer Beteiligung bei der Schwermetallausscheidung (BOG und STEGNER 1954/55; MILLAR et al. 1961), der Produktion eines speciesspezifischen Enzyms (beim Ameisenbär offenbar eine Chitinase, DE CASTRO et al. 1959), einer lokalen Säuerung des Dünndarmepithels, die die Ansiedlung von malignen Neoplasmen in diesem Bereich verhindern könnte (BLACK und OGLE 1948), einer säureregulatorischen Wirkung (BOERNER-PATZELT 1936), einer Beziehung zur Verdauung von Stoffen pflanzlicher Nahrung (SCHMIDT 1905), von Milch (BLOCH zit. n. SCHMIDT 1905), von Fettstoffen (MIRAM 1912) oder von Eiweißstoffen (MIRAM 1912; WINDISH 1966), der Bildung eines antibakteriell wirksamen Lysozyms (SPICER et al. 1967) bis hin zu einer möglichen Schutzfunktion für die Regenerationszentren des Darmepithels (CREAMER 1967). Der Nachweis einer vielfach vermuteten enzymatischen Aktivität der Panethschen Zellen konnte bisher nur auf indirektem Wege geführt werden (VAN GENDEREN und ENGEL 1938/39; VAN WEEL 1939, 1940). Diese Autoren fanden im Dünndarmepithel der Ratte in parallelen Serienschnitten, die auf ihren Enzymgehalt mit Hilfe geeigneter Extraktionsverfahren untersucht wurden, einen ausgesprochenen Gipfel der Dipeptidasekonzentration in der Zone der Panethschen Körnerzellen.

Forschungsobjekte für histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Körnerzellen waren bisher überwiegend Maus, Ratte und Mensch, wobei sich gezeigt hat, daß die Granula der Panethschen Zellen bei der Maus hinsichtlich ihrer Zusammensetzung aus einer Kern- und einer Mantelsubstanz eine ausgesprochene Sonderstellung einnehmen.

In der hier vorgelegten Arbeit wurde der histochemisch erfaßbare Aufbau der Körnerzellen beim adulten Goldhamster untersucht, über die in der Literatur erst sehr wenige Angaben zu finden sind. Ferner wurde im Rahmen einer größeren Forschungsreihe über Morphogenese und Funktionsentwicklung einzelner Organe des Goldhamsters (CLAUSS 1962; GRAUMANN

und CLAUSS 1962; ARNOLD 1966 a, 1966 b; MANN et al. 1967; SASSE 1968) die Entwicklung der Panethschen Zellen mit histochemischen Methoden verfolgt.

II. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK

Als Untersuchungsobjekte dienten erwachsene Goldhamster beiderlei Geschlechts (älter als 6 Wochen) und Jungtiere eng seriierter Altersstufen (+1, 2, 3, 4, 5, 6 , 8, 10, 12, 14 und 16 Tage). Vergleichende Untersuchungen wurden an der weißen Maus durchgeführt.

Die erwachsenen Tiere wurden durch Leuchtgasinhalation, die Jungtiere durch Dekapitation getötet. Unmittelbar nach Tötung wurde bei den Jungtieren der gesamte Dünndarm herausgenommen, auf eine Korkplatte aufgesteckt und in die Fixierungsflüssigkeit überführt. Bei den erwachsenen Tieren wurden Teile des Dünn- und Dickdarms exzidiert, in Längsrichtung aufgeschnitten und ebenfalls auf eine Korkplatte aufgesteckt. Als Fixierungsmittel wurde SCHAFFERs Formolalkoholgemisch verwendet (2 Teile Äthanol 80% und 1 Teil Formol 36%; ROMEIS 1948, § 228).

Die fixierten Darmstücke wurden in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, über Methylbenzoat und Benzol in Paraffin eingebettet und 7 µ dick geschnitten.

Folgende Färbungen und histochemische Reaktionen kamen zur Anwendung:

1. Übersichtsfärbungen: Azanfärbung nach HEIDENHAIN (ROMEIS 1948, § 1489); Molybdänhaematoxylinfärbung nach HELD (ROMEIS 1948, § 686).
2. Polysaccharidnachweis: Direkte Leukofuchsinreaktion (Leukofuchsin nach GRAUMANN 1953); Perjodsäure-Leukofuchsin (PSL)-Reaktion (McMANUS 1946); PSL-Reaktion mit Acetylierungs- und Verseifungskontrollen (LILLIE 1964); PSL-Reaktion nach Diastasebehandlung (LILLIE und GRECO 1947, in der Modifikation von GRAUMANN und CLAUSS 1959 b).
3. Nachweis von sauren Polysacchariden: Alcianblaufär-

bung (STEEDMAN 1950, in der Modifikation von GOMORI 1954); Alcianblaufärbung bei niedrigen pH-Werten (LEV und SPICER 1964); Eisenbindungsreaktion nach HALE (modifiziert von GRAUMANN und CLAUSS 1959 a).

4. Kombinationsfärbungen: Alcianblau-PSL (MOWRY und WINKLER 1956); Procionrot-Alcianblaufärbung (GEYER 1966).
5. Proteinnachweis: Alloxan-Schiff-Reaktion (YASUMA und ICHIKAWA 1953); Perameisensäure-Alcianblaufärbung mit Kontrolle durch Alcianblaufärbung ohne Voroxydation (ADAMS und SLOPER 1955); Pseudoisocyaninfärbung mit N, N'-Diäthyl-6, 6'-dichlorisocyaninchlorid mit Voroxydation mit Perameisensäure (SCHIEBLER und SCHIESSLER 1959, modifiziert von GRAUMANN 1968); Tryptophannachweis nach ADAMS (PEARSE 1960).
6. Ribonukleoproteidnachweis: Methylgrün-Pyroninfärbung nach BRACHET (in der Modifikation von KURNICK 1952) mit Ribonuklease-Kontrolle.
7. Prüfung auf Basophilie: Toluidinblaufärbung bei pH 2, 4 und 3, 2 (PEARSE 1960) mit und ohne Ribonuklease-Digestion; Bestimmung der Methylenblauextinktion (PEARSE 1960).
8. Prüfung auf Acidophilie: Kristallponceau (LIPP 1954) und Biebricher Scharlach bei verschiedenen pH-Werten (SPICER und LILLIE 1961).

III. ERGEBNISSE

A. DIE PANETHSCHEN ZELLEN DES ERWACHSENEN GOLDHAMSTERS

Nach Übersichtsfärbungen mit Azan und Molybdänhaematoxylin lassen sich die Panethschen Körnerzellen im gesamten Dünndarm des Goldhamsters nachweisen. Lediglich im Anfangsteil des Duodenums, das auf einem kurzen Abschnitt von nur 0,8 cm Brunnersche Drüsen aufweist (MANN et al. 1967), enthalten die Lieberkühnschen Krypten keine Körnerzellen; vereinzelt kommen diese jedoch zwischen den Epithelzellen der Brunnerschen Drüsen selbst vor. Im distalen Duodenum sind Körnerzellen regelmäßig in den tieferen Kryptenabschnitten der Darmschleimhaut darstellbar. Ihre quantitativ stärkste Entfaltung erfahren sie im Jejunum und Ileum, wo fast jede Krypte mehrere nebeneinanderliegende Panethsche Zellen aufweist. Im Caecum und Colon fehlen Körnerzellen.

Im Jejunum und Ileum sind die Panethschen Zellen vorwiegend im Grunde der Lieberkühnschen Krypten lokalisiert, und nur selten sind sie auch in höheren Kryptenabschnitten anzutreffen. Im Gegensatz zu den Angaben von KULL (1911) und KAUFMANN-WOLF (1911), die beim Menschen Körnerzellen auch auf den Zotten beschrieben haben, kommen sie weder beim Hamster noch bei der Maus außerhalb des Kryptenepithels vor.

Die Sekretgranula der Panethschen Zellen liegen dicht gedrängt im supranukleären Zellbereich, während das basale Cytoplasma in der Regel keine Granula enthält. Durch diese Verteilung der Granula erfahren die Panethschen Zellen eine deutliche polare Differenzierung. Ebenso wie die Zahl ist auch die Größe der einzelnen Granula in einer Zelle oft beträchtlichen Schwankungen unterworfen.

Die von verschiedenen Forschern vor allem bei der Maus beobachteten "Übergangszellen" zwischen Becherzellen und Panethschen Zellen lassen sich beim Goldhamster nicht nachweisen.

Die Sekretgranula zeigen im proximalen Dünndarm des erwachsenen Goldhamsters eine diastaseresistente Perjodatreaktivität (Tabelle 1), die im Vergleich zu dem Befund an der weißen Maus (Tabelle 1) allerdings nur schwach ausfällt und im distalen Dünndarm sogar völlig negativ ist.

Bei der Färbung mit Molybdänhaematoxylin lassen sich um die blauschwarzen Granula ungefärbte Höfe erkennen. Dieser Mantelsaum färbt sich bei der Maus mit Alcianblau an und ist perjodatreaktiv. Beim Goldhamster ist diese Hüllsubstanz weder mit der PSL-Raktion darstellbar, noch lassen sich in ihr mit der Alcianblaufärbung saure Gewebsgruppen erfassen. Mit der Eisenbindungsreaktion können jedoch in dieser Hülle elektronegative Gruppen nachgewiesen werden.

Mit Toluidinblau färbt sich das basale Cytoplasma der Körnerzellen auch bei pH 2, 4 noch an. Das lumenwärts gelegene Cytoplasma weist bei dieser Färbung eine wabenartige Strukturierung auf, die durch eine schwache Tingierung der perigranulären Mantelsubstanz bedingt ist; die Granula selbst bleiben ungefärbt.

Bei dem BRACHET-Test zeigt das basale Cytoplasma der Panethschen Zellen eine ausgeprägte Pyroninophilie. Nach Vorbehandlung von Kontrollschnitten mit Ribonuklease lassen sich diese basalen Zellorte weder mit Toluidinblau noch mit Pyronin darstellen, so daß hier auf das Vorliegen von Ribonukleoproteiden geschlossen werden kann.

Zu den sauren Farbstoffen Kristallponceau und Biebricher Scharlach weisen die Granula selbst bei pH 8, 0 und 9, 35 eine selektive Affinität auf. Bei Anwendung des basischen Farbstoffs Methylenblau bleiben die Sekretgranula dagegen von pH 2, 2 bis pH 5, 1 ungefärbt, während die Hüllsubstanz der Granula und das basale Cytoplasma der Panethschen Zellen dieselben Ergebnisse liefert wie mit der Toluidinblaufärbung.

Alle durchgeführten Untersuchungen zum Nachweis von Aminosäuren und Proteinen fallen in den Panethschen Sekretgranula positiv aus. Bei diesen Reaktionen ist ein qualitativer und quantitativer Unterschied im Aufbau der Sekretgranula von Hamster und Maus nicht festzustellen. Bemerkenswert ist vor allem der hohe Gehalt an Tryptophan und Sulfhydryl- bzw. Disulfidgruppen, wobei die aus den letztgenannten Gruppen nach Oxydation

Tabelle 1: Proximaler Dünndarm des erwachsenen Goldhamsters und der Maus

Methode	Goldhamster		Maus	
	Granulumkern	Hüllsubstanz	Granulumkern	Hüllsubstanz
PSL-Reaktion	(+)	-	+	+
Acetylierung-PSL	-	-	-	-
Acetylierung-Verseifung-PSL	(+)	-	+	+
Diastasedigestion-PSL	(+)	-	+	+
$Na_2S_2O_5$ - PSL	(+)	-	+	+
Alcianblau pH 2, 5	-	-	-	+
pH 1, 0	-	-	-	+
pH 0, 4	-	-	-	+
Eisenbindungsreaktion	-	+	-	+
Alcianblau-PSL	rosa	-	rot	blauviolett
Procionrot-Alcianblau	rot	-	rot	blau
Alloxan-Schiff	(+)	-	(+)	-
Perameisensäure-Alcianblau	+	-	+	-
Pseudoisocyaninmetachromasie				
a) mit Voroxydation	+	-	+	-
b) ohne Voroxydation	-	-	-	-
Tryptophanreaktion	+	-	+	-
Kristallponceau pH 5, 2 - 8, 0	+	-	+	-
Biebricher Scharlach pH 8, 0 und 9, 35	+	-	+	-
Toluidinblau pH 2, 4 und 3, 2	-	(+)	-	(+)
Methylenblau pH 2, 2 bis 5, 1	-	(+)		

mit Perameisensäure entstandenen Cysteinsäuren die für eine Metachromasie mit Pseudoisocyanin notwendige Konstellation aufweisen.

B. DIE PANETHSCHEN ZELLEN WÄHREND DER ENTWICKLUNG

Am Tage der Geburt finden sich im gesamten Dünndarm des Goldhamsters Zotten- und Kryptenanlagen. In den Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut ist eine auf Glykogen zu beziehende diastasesensitive Perjodatreaktivität feststellbar, wobei das Zottenepithel wesentlich glykogenreicher ist als das Kryptenepithel. Ein in der Verteilung entgegengesetztes Verhalten zeigen die mit dem BRACHET-Test nachweisbaren Ribonukleoproteide, was schon SASSE (1968) in den letzten pränatalen Entwicklungsstufen des Goldhamsters beobachtet hatte. Im Verlauf der ersten beiden Lebenstage nimmt der Glykogengehalt des Epithels stark ab und ist am 3. Tag vollständig aus dem Dünndarmepithel verschwunden.

Becherzellen, die im Duodenum des Goldhamsters am Tage vor der Geburt erstmals auftreten (MANN et al. 1967), finden sich während der ersten beiden Lebenstage vorwiegend im Zottenepithel.

Im subepithelialen Bindegewebe fallen die bei Toluidinblaufärbung deutlich metachromotropen Mastzellgranula auf, sowie vereinzelt perjodatreaktive Granula von Schollenleukocyten (PATZELT 1936), die sowohl intra- als auch subepithelial anzutreffen sind.

Die histochemische Differenzierbarkeit von Krypten- und Zottenepithelzellen an Hand des unterschiedlichen Gehaltes an Glykogen und Ribonukleoproteiden beschränkt sich in den Krypten nicht auf eine bestimmte Zellart, sondern umfaßt das gesamte Kryptenepithel. In den ersten beiden Lebenstagen ist kein Anhaltspunkt für das Vorkommen von jungen Panethschen Zellen zu finden.

Am 3. Lebenstag sind die Kryptenanlagen zu schlanken Schläuchen ausgewachsen, die sich durch Teilung einzelner Krypten weiter vermehren. Während bei der Maus erst am 20. Tag nach der Geburt auch im distalen

Dünndarm Krypten auftreten sollen (KARASEK 1933), kommen sie beim Goldhamster bereits am 3. Tag im Ileum vor.

In diesem Stadium sind in mit Molybdänhaematoxylin und Azan gefärbten Schnitten im Kryptenepithel von Jejunum und Ileum vielfach Zellen anzutreffen, die in ihrem apikalen Zellpol zahlreiche Granula enthalten. Diese Granula färben sich positiv mit der Perameisensäure-Alcianblau-Methode an und zeigen nach vorheriger Oxydation mit Perameisensäure eine metachromatische Reaktion mit Pseudoisocyanin. Sie weisen eine schwache Perjodatreaktivität auf und verhalten sich histochemisch auch sonst wie die Sekretgranula von Panethschen Zellen des erwachsenen Goldhamsters.

Im Gegensatz zu den Sekretgranula unterscheidet sich jedoch das Cytoplasma dieser jugendlichen Panethschen Zellen in seinem färberischen Verhalten gegenüber Alcianblau und Pyronin wesentlich von dem der reifen Körnerzellen. Während beim erwachsenen Tier in den Körnerzellen kein alcianophiles Material nachweisbar ist, färbt sich in diesem jungen Stadium das supranukleäre Cytoplasma mit Alcianblau an. Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß die ungefärbten Granula von einer schmalen, alcianophilen Hülle umgeben sind. Da sich dieses Hüllmaterial mit Alcianblau selbst bei pH 1,0 anfärbt, liegen hier sicher Sulfatgruppen vor. Die ausgeprägte Pyroninophilie des basalen Cytoplasmas der reifen Körnerzellen ist dagegen in diesem Stadium nicht anzutreffen.

In den Krypten finden sich am 3. Tag auch Becherzellen, wodurch eine Identifizierung der Panethschen Zellen bei der Alcianblaufärbung und Eisenbindungsreaktion oft erschwert wird. Da die Körnerzellen jedoch gewöhnlich nur in den unteren Teilen des Kryptenschlauches auftreten, kann durch diese charakteristische Lage und durch den Vergleich mit Molybdänhaematoxylin-gefärbten Parallelschnitten in den meisten Fällen eine sichere Entscheidung getroffen werden.

Während der folgenden Lebenstage nehmen die sauren Gruppen in der perigranulären Mantelsubstanz allmählich ab und sind im Stadium + 10 Tage mit der Alcianblaufärbung nicht mehr erfaßbar. In dieser Zeit verliert auch die Eisenbindungsreaktion an Intensität; die Hüllsubstanz bleibt jedoch wie bei den reifen Körnerzellen mit dieser Methode darstellbar.

Der während der ersten Lebenstage mit dem BRACHET-Test nachweisbare Unterschied des RNS-Gehaltes zwischen Krypten- und Zottenepithel nimmt im Laufe der Entwicklung an Stärke ab, ohne allerdings völlig zu verschwinden. In den Lieberkühnschen Krypten tingiert sich mit Pyronin erstmals am 10. Tag nach der Geburt auch das infranukleäre Cytoplasma von Panethschen Körnerzellen.

IV. DISKUSSION

A. DIE PANETHSCHEN ZELLEN DES ERWACHSENEN GOLDHAMSTERS

Bereits bei verschiedenen Wirbellosen treten im Darmepithel "oxyphil" gekörnte Zellen auf, die von OABA (zit. n. PATZELT 1936) den Panethschen Zellen der Wirbeltiere gleichgestellt werden. Bei den niederen Wirbeltieren hat BAECKER (1934) supranukleär gekörnte Sekretzellen bei einigen Urodelenarten beschrieben, die von ihm als Homologa der Panethschen Zellen der Säugetiere angesehen werden. So finden sich beim Feuersalamander (Salamandra maculosa) Körnerzellen regelmäßig im distalen Duodenum, im Jejunum, Ileum und proximalen Enddarm, während sie im Anfangsteil des Duodenums und im distalen Enddarm nicht vorkommen. Von den Reptilien und Vögeln enthalten nur wenige Arten Panethsche Körnerzellen (CLARA 1926 a, 1926 b, 1927; BAECKER 1934; PATZELT 1936).

Unter den Säugetieren finden sich Panethsche Zellen regelmäßig bei den Insektivoren (HAMPERL zit. n. BAECKER 1934; KULL 1912), Chiropteren (PANETH 1888; KULL 1912; MATHIS 1928; KARASEK 1933), Nagetieren (PANETH 1888; BAECKER 1934; PATZELT 1936; BOERNER-PATZELT 1936) und Primaten (ZIPKIN 1904; PATZELT 1936), während sie bei den Raubtieren offenbar vollständig fehlen (PANETH 1888; BAECKER 1934; PATZELT 1936; STAMPFL 1959; WHEELER und WHEELER 1964).

Die Panethschen Zellen lassen sich bei denjenigen Wirbellosen und niederen Wirbeltieren, die diese Körnerzellen überhaupt besitzen, sowohl im Dünndarm als auch im Enddarm nachweisen. Erst bei den Säugetieren beschränken sich diese phylogenetisch recht jungen und noch in Entwicklung stehenden Sekretzellen (BAECKER 1934; PATZELT 1936) vorwiegend auf die Glandulae intestinales (Lieberkühnsche Krypten) des Dünndarms. Zwar lassen sich beim Menschen und einigen tierischen Säugern Panethsche Zel-

len auch im Dickdarm nachweisen (SCHMIDT 1905; TRAUTMANN 1910/11; PATZELT 1936; BOERNER-PATZELT 1936; HERTZOG 1937; KYO 1944; BLACK und OGLE 1948; PATERSON und WATSON 1961; LAUREN 1961; BLOOM und FAWCETT 1962; HOLMES 1965; MIRAGLIA 1967; LAUREN und SORVARY 1967; CREAMER 1967), jedoch wird von den meisten Forschern ausdrücklich betont, daß es sich hierbei um Einzelbefunde in oft sogar pathologisch veränderten Schleimhäuten handelt. Häufig sollen allerdings Panethsche Zellen im normalen Wurmfortsatz des Menschen vorkommen (SCHMIDT 1905; BLACK und OGLE 1948; KITAGAWA und TAKAHASHI 1958). Unter pathologischen Bedingungen (chronische Gastritis, Ulcus, Carcinom) können sie auch in der Magenschleimhaut auftreten (CHUMA 1923; HERTZOG 1937; BLACK und OGLE 1948; CREAMER 1967).

Bei den eigenen Untersuchungen konnten im Caecum- und Colonepithel des Goldhamsters keine Körnerzellen gefunden werden, so daß sich ein regelmäßiges Vorkommen dieser Zellen in der Dickdarmschleimhaut ausschließen läßt.

In den Brunnerschen Drüsen des Duodenums haben OPPEL (1910/11), TRAUTMANN (1910/11), KAUFMANN-WOLF (1911), CHUMA (1923), BLACK und OGLE (1948) und LEESON und LEESON (1966) bei Mensch, Ratte und Pferd gelegentlich Panethsche Zellen festgestellt, während SCHWALBE (1872), ZIMMERMANN (1898), HERTZOG (1937) und STAMPFL (1959) im Duodenum von Mensch, Ratte, Maus und Meerschweinchen nur in den Lieberkühnschen Krypten Körnerzellen gesehen haben. Beim Goldhamster lassen sich im Anfangsteil des Duodenums in den Kryptenschläuchen keine Körnerzellen finden. Erst wo die Brunnersche Drüsenregion im Duodenum eine Reduzierung der Drüsenzahl zeigt, beginnen sie regelmäßig in den Kryptenbasen aufzutreten. In seltenen Fällen können beim Goldhamster Panethsche Zellen jedoch auch direkt zwischen den schleimproduzierenden Zellen der Brunnerschen Drüsen vorkommen.

Bisher noch nicht endgültig entscheiden läßt sich die Frage nach dem Regenerationsmodus der Panethschen Zellen bei erwachsenen Tieren. BIZZOZERO (1892) betrachtete die von ihm beschriebenen Übergangszellen zwischen Panethschen Zellen und Becherzellen als Beweis dafür, daß

die Panethschen Zellen jugendliche Schleimzellen darstellen. Auch KULL (1911) konnte diese Übergangszellen sehr zahlreich in den Lieberkühnschen Krypten von Mensch und Maus nachweisen. Nachdem jedoch SCHMIDT (1905) bei menschlichen Feten Becherzellen zu einem ontogenetisch früheren Zeitpunkt auftreten sah als Panethsche Zellen, vertrat KULL (1911) die Meinung, daß sich die Panethschen Zellen vielmehr durch eine allmähliche Umwandlung aus Becherzellen entwickelten. PATZELT (1936) hielt seinerseits eine Umwandlung von Panethschen Zellen in Becherzellen in Einzelfällen für möglich. Andere Untersucher vermuteten eine allgemeine, altersbedingte Verschleimung der Körnerzellen, was jedoch von EISENHUTH und GEYER (1966) als unwahrscheinlich angesehen wird.

In neueren Arbeiten haben auch HALLY (1958), DE CASTRO et al. (1959), LINSS und GEYER (1965), LINSS (1966 b) sowie GEYER (1966) bei der Maus und beim Ameisenbär Übergangszellen beschrieben. Beim Goldhamster lassen sie sich dagegen nicht nachweisen. Da diese Übergangszellen nicht bei allen Tierarten vorkommen, worauf schon KULL (1912) hingewiesen hat, kann man sie auch nicht generell als eine Vorstufe der Panethschen Zellen betrachten.

Mit Ausnahme von CLARA (1926 b), GRESCHIK (zit. n. PATZELT 1936) und CREAMER (1967), die in einigen Fällen Mitosen von Panethschen Zellen gesehen haben wollen, konnte bisher kein Forscher mitotische oder amitotische Zellteilungen in den Körnerzellen nachweisen. Auch beim Goldhamster lassen sich nie Körnerzellen feststellen, die sich in einer Zellteilungsphase befinden.

In den Lieberkühnschen Krypten des erwachsenen Goldhamsters herrscht eine rege mitotische Aktivität, die sich im wesentlichen auf die tieferen Kryptenabschnitte beschränkt. Nur vereinzelt sind Teilungsfiguren auch im Kryptengrund zu finden. Durch die Möglichkeit der Markierung mit radioaktiven Isotopen kann heute die Kinetik einer Zellpopulation erfaßt werden. Am Darm von Mäusen ließ sich dabei eine Wanderung der in den Regenerationszentren der Kryptenwand neu gebildeten Epithelzellen bis hin zu den Zottenspitzen verfolgen (LEBLOND und MESSIER 1958; QUASTLER und SHERMAN 1959; BASERGA und KISIEKESKI 1962), wobei inner-

halb von drei Tagen 95% der Zottenepithelzellen radioaktiv markiert waren. Während LEBLOND und MESSIER (1958) keine Markierung der Panethschen Zellen beobachten konnten, haben BASERGA und KISIELESKI (1962), CAMERON und GREULICH (1963) sowie EDER und NOLTE (1963) nach Injektion von radioaktivem H^3-Thymidin markierte Körnerzellen festgestellt, deren Zahl allerdings relativ zu den übrigen markierten Kryptenzellen gering war. BASERGA und KISIELESKI haben dabei für die Regenerationszeit der Panethschen Zellen einen 4-8mal längeren Zeitraum errechnet als für die übrigen Kryptenzellen.

Ob die Panethschen Zellen sich nun durch Teilung von reifen Körnerzellen erneuern, oder ob hauptsächlich die von TRIER (1963) beschriebenen, schmalen, indifferenten Zellen, die zwischen den Körnerzellen liegen, für deren Regeneration in Frage kommen, kann wegen der sich widersprechenden autoradiographischen Befunde nicht mit Sicherheit entschieden werden. Für letzteres sprächen allerdings auch die Ergebnisse von EISENHUTH et al. (1966), die bei Mäusen durch mitosehemmende Loststoffinjektionen eine signifikante Vermehrung der Panethschen Zellen gefunden haben, während die Zahl der undifferenzierten Zellen des Kryptengrundes zurückging.

Histochemische Untersuchungen haben beträchtliche Unterschiede im Aufbau der Sekretgranula der Panethschen Zellen bei den einzelnen Tierarten zeigen können. Während bei der Maus und beim Ameisenbär die Granula aus einem zentralen Kern (Internum) und einer diesen Kern umgebenden Hüll- oder Mantelsubstanz (Externum) bestehen (SELZMAN und LIEBELT 1962 a, 1962 b; GEYER und LINSS 1965; GLEREAN und DE CASTRO 1965; STALEY und TRIER 1965; LINSS und GEYER 1965, 1966; GEYER 1966; SPICER et al. 1966, 1967; LINSS 1966 a, 1966 b, 1967; MERZEL 1967; LAUREN und SORVARY 1967), läßt sich bei Mensch und Ratte eine solche Trennung im Aufbau der Granula nicht erkennen (STALEY und TRIER 1965; EISENHUTH et al. 1966; RIECKEN und PEARSE 1966).

Die eigenen vergleichenden Untersuchungen am proximalen Dünndarm der Maus haben diese histochemische Trennung in zwei Komponenten bestätigen können. Im zentralen Kern lassen sich dabei α-Aminosäuren, Tryptophan, Sulfhydryl- bzw. Disulfidgruppen sowie perjodatreaktives

Material nachweisen. Alcianblau und Toluidinblau färben den Granulumkern bei pH 3,2 nicht an. Mit Kristallponceau und Biebricher Scharlach wird das Internum selektiv bei pH 8,0 und 9,35 tingiert, wobei diese starke Acidophilie auf den nachweisbar hohen Gehalt an basischen Aminosäuren, vor allem Arginin, beruht (DOUGLAS et al. 1966; SPICER et al. 1966, 1967; RIECKEN und PEARSE 1966; MERZEL 1967). Das Externum enthält perjodatreaktives Material und ist noch bei pH 0,4 mit Alcianblau anfärbbar. Diese ausgesprochene Alcianophilie soll auf die Anwesenheit von stark dissoziierten, sulfatierten sauren Mucoproteiden zurückzuführen sein (SPICER et al. 1967; MERZEL 1967); denn nichtsulfatierte saure Mucoproteide färben sich mit Alcianblau nur bis pH 2,5 (LEV und SPICER 1964; SPICER et al. 1966, 1967). Bei der selektiven Darstellung der Externa mit der Alcianblaufärbung oder der Eisenbindungsreaktion wird deutlich, daß die reaktionslosen Granulakerne von einem schmalen, blauen Mantel umgeben sind. Die gleichzeitige Darstellung der Interna und Externa mit der kombinierten Alcianblau-PSL-Methode und der Procionrot-Alcianblau-Methode bestätigen die vorhergenannten Ergebnisse. Die Granula der Panethschen Zellen der Maus enthalten somit einen inneren Kohlenhydrat-Protein-Komplex, der von einer aus sauren Mucoproteiden bestehenden Hüllsubstanz umgeben ist.

Wie bei der Maus können auch beim Goldhamster in den Sekretgranula α-Aminosäuren, Tryptophan, Sulfhydryl- bzw. Disulfidgruppen nachgewiesen werden. Die ermittelten Befunde mit den bei verschiedenen Wasserstoffionenkonzentrationen angebotenen Farbstoffen Kristallponceau, Biebricher Scharlach und Methylenblau sprechen dafür, daß die Granula der Panethschen Zellen im Sinne GRAUMANNs (1965 b) echt acidophile Zellelemente darstellen, da sie sich auch auf der alkalischen Seite des isoelektrischen Bereichs mit elektronegativ geladenen Farbstoffen anfärben und selbst bei pH 5,1 noch keine Affinität zu Farbstoffkationen zeigen.

Die Perjodatreaktivität der Sekretgranula weist beträchtliche individuelle und vor allem artabhängige Unterschiede auf. Während bei der Maus nach SELZMAN und LIEBELT (1961, 1962 b), STALEY und TRIER (1965), LAUREN und SORVARY (1967) sowie SPICER et al. (1967) das Internum

der Granula perjodatreaktiv ist, haben LINSS und GEYER (1965, 1966) und MERZEL (1967) keine positive Perjodatreaktion nachweisen können. Bei der Ratte wird stets ein positiver Ausfall der Perjodat-Leukofuchsin-Reaktion angegeben (LEBLOND 1950; BAKER und BRIDGMAN 1954; GEYER 1958; EDER und NOLTE 1963; TAYLOR und FLAA 1964; RIECKEN und PEARSE 1966; EISENHUTH et al. 1966). Beim Menschen reagieren die Granula mit der PSL-Reaktion nach LILLIE (1951) negativ, nach JÄRVI und LAUREN (1967) nur gelegentlich positiv, nach KITAGAWA und TAKAHASHI (1958) schwach positiv und nach BOLANDE et al. (1954) stark positiv. EISENHUTH et al. (1966) konnten bei der Maus eine kontinuierliche Abnahme der Perjodatreaktivität vom Duodenum zum Ileum hin feststellen, wobei die Reaktion im Ileum gewöhnlich negativ ausfiel. Die verschiedenen Forschungsergebnisse ließen sich somit zumindest bei der Maus auf regionale Unterschiede der untersuchten Dünndarmabschnitte zurückführen.

Auch beim Goldhamster läßt sich eine Abnahme der Perjodatreaktivität der Sekretgranula von den proximalen zu den distalen Dünndarmabschnitten nachweisen. Diese Perjodatreaktivität wird durch Diastasebehandlung nicht beeinflußt und beruht deshalb nicht auf Glykogen.

Die histochemischen Daten sprechen dafür, daß beim erwachsenen Goldhamster im proximalen Dünndarm das Internum der Granula einen Kohlenhydrat-Protein-Komplex enthält, wobei es sich allein mit der PSL-Reaktion nicht entscheiden läßt, ob hier Glykoproteide oder Mucoproteide vorliegen (GRAUMANN 1968). Da nicht-sulfatierte und sulfatierte saure Verbindungen mit den kationischen Farbstoffen Alcianblau und Toluidinblau ausgeschlossen werden konnten, handelt es sich bei dem Kohlenhydratanteil der Granula wahrscheinlich um einen neutralen Baustein.

Im Gegensatz zu den Befunden bei der Maus zeigt beim Goldhamster die perigranuläre Hüllsubstanz keine Perjodatreaktivität und läßt sich auch mit der Alcianblaufärbung nicht darstellen. Mit der Eisenbindungsreaktion können jedoch in dieser Mantelsubstanz elektronegative Gruppen nachgewiesen werden. Wir haben es demnach auch hier mit einem jener Fälle zu tun, "bei denen man mit der Eisenbindungsreaktion saure Gewebsorte lo-

kalisieren kann, während es an derselben Stelle mit der Alcianblaufärbung nicht gelingt" (GRAUMANN 1965 a).

Die beim Hamster mit der Eisenbindungsreaktion und bei der Maus auch mit der Alcianblaufärbung erfaßbaren sauren Gruppen in der Hüllsubstanz der Granula zeigen weder an oxydierten noch an unoxydierten Schnitten ein metachromotropes Verhalten gegenüber Pseudoisocyanin, da wahrscheinlich die Zahl der sauren Gruppen zu gering ist. Unverständlich erscheint daher das von GLEREAN und DE CASTRO (1965) bei der Maus beschriebene metachromotrope Verhalten des Externums gegenüber Toluidinblau bei pH 3,4, da eine Verschiebung der Absorptionsbande beim Pseudoisocyanin eine wesentlich geringere Zahl benachbarter elektronegativer Gruppen erfordert als beim Toluidinblau (SCHIEBLER und SCHIESSLER 1959).

Bei einer Zusammenstellung von histochemischen Befunden über die Panethschen Zellen können bei den verschiedenen Tierarten folgende gemeinsame Charakteristika festgehalten werden:

1. hoher Gehalt an basischen Aminosäuren, die die Acidophilie bewirken, insbesondere Arginin (LILLIE 1958, 1965; TAYLOR und FLAA 1964; WHEELER und WHEELER 1964; GLEREAN und DE CASTRO 1965; RIECKEN und PEARSE 1966; EISENHUTH et al. 1966; LAUMONIER und METAYER 1967; MERZEL 1967),
2. hoher Tryptophangehalt (BURSTONE 1959; SELZMAN und LIEBELT 1961; EDER und NOLTE 1963; LILLIE 1965; GLEREAN und DE CASTRO 1965; GEYER und LINSS 1965, 1966; RIECKEN und PEARSE 1966; EISENHUTH et al. 1966; EISENHUTH und GEYER 1966; LINSS und GEYER 1966; LAUMONIER und METAYER 1967),
3. hoher Gehalt an Sulfhydryl- bzw. Disulfidgruppen (BARRNETT und SELIGMAN 1952; SELZMAN und LIEBELT 1961, 1962 a, 1962 c; EDER und NOLTE 1963; TAYLOR und FLAA 1964; NANAURA et al. 1965; GLEREAN und DE CASTRO 1965; GEYER und LINSS 1965; LINSS und GEYER 1965, 1966; EISENHUTH et al. 1966; EISENHUTH und GEYER 1966; RIECKEN und PEARSE 1966; MERZEL 1967; LAUMONIER und METAYER 1967).

Ob die letztgenannten Sulfhydryl- und Disulfidgruppen auch bei den anderen Tierarten, die in ihren Dünndarmkrypten Panethsche Zellen enthalten, in den Granulakernen in einer entsprechenden räumlichen Anordnung wie bei Maus und Hamster vorliegen, so daß die durch Oxydation mit Perameisensäure entstandenen Cysteinsäuren den für die Metachromasie mit Pseudoisocyanin notwendigen Abstand von 4-5 Å aufweisen, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Interessanterweise geben von den bisher untersuchten Organen neben den insulinhaltigen B-Zellen der Langerhansschen Inseln (SCHIEBLER und SCHIESSLER 1959; COALSON 1966) und dem Neurosekret (STERBA 1964) an oxydierten histologischen Schnitten auch die mit den Panethschen Zellgranula oft verglichenen Chymotrypsinogengranula des exokrinen Pankreas diesen metachromatischen Effekt mit Pseudoisocyanin (GRAUMANN 1968).

Ein metachromotropes Verhalten gegenüber Pseudoisocyanin in nicht oxydierten Präparaten weisen im Darm der untersuchten Tiere nur der Schleim der Becherzellen, die Schleimzellen der oberflächlichen Abschnitte der Brunnerschen Drüsen und die Granula subepithelial gelegener Mastzellen auf, denn hier liegen die die Metochromasie bedingenden anionischen Gruppen bereits ohne Voroxydation vor.

Die histochemische Trennung der Sekretgranula in ein Internum und Externum konnte bei der Maus auch elektronenmikroskopisch bestätigt werden (HALLY 1958; STALEY und TRIER 1965; LINSS und GEYER 1965, 1966; LINSS 1966 a, 1966 b; SPICER et al. 1967). Dabei zeigte sich, daß der osmiophile Kern in einer stärker elektronendurchlässigen Mantelsubstanz liegt, die ihrerseits von einer einfachen Doppelmembran umgeben ist. Der histochemische Nachweis von sauren Gewebskomponenten im Externum läßt sich auch elektronenmikroskopisch durch die Eisenkolloid-Methode nachweisen (SPICER et al. 1966, 1967). Von den Panethschen Zellen des Goldhamsters liegen bisher keine elektronenoptischen Aufnahmen vor, so daß sich die histochemisch nachweisbare Mantelsubstanz morphologisch nicht verifizieren läßt. Es kann somit auch nicht entschieden werden, ob diese Hüllsubstanz perigranulär liegt oder wie bei der Maus einen integrierten Bestandteil des Granulums darstellt.

Die Sekretgranula der Panethschen Zellen enthalten neben organischen Bestandteilen auch Mineralstoffe, was SCOTT (1933) durch Microveraschung von Darmstücken verschiedener Säugetiere zeigen konnte. Die von BOG und STEGNER (1954/55), VOIGT und MÜLLER (1954/55), STAMPFL (1959), GESSWEIN (1959), MIDORIKAWA und EDER (1962), EDER et al. (1962), EDER und NOLTE (1963), MÜLLER und GEYER (1965) sowie RIECKEN und PEARSE (1966) mit der Silbersulfid- und Dithizon-Methode durchgeführten Untersuchungen auf Zink zeigten ein regelmäßiges Vorkommen dieses Schwermetalls in den Granula der Panethschen Zellen von Ratte, Kaninchen und Meerschweinchen. Bei der Maus wies nur ein Teil der Granula eine positive Reaktion auf, und bei Mensch und Goldhamster ließ sich histochemisch überhaupt kein Zink in den Sekretgranula nachweisen.

BOG und STEGNER (1954/55) und MILLAR et al. (1961) führten den Zinkgehalt der Granula auf eine Beteiligung der Panethschen Zellen bei der Eliminierung von Schwermetallen aus dem Organismus zurück; GESSWEIN (1959) deutete dagegen den Zinkgehalt nicht als Ausscheidungsprodukt sondern als Ausdruck eines bestimmten Funktionszustandes, wofür nach MIDORIKAWA und EDER (1962) auch die Befunde von Goldhamster und Mensch sprechen, bei denen kein Zink in den Sekretgranula festgestellt werden konnte. Da die Aktivität einer Reihe von Enzymen an die Anwesenheit von Zink gebunden ist, glaubten RIECKEN und PEARSE (1966), in dieser Tatsache eine mögliche Erklärung für den Zinkgehalt der Körner bei der Ratte sehen zu können, denn sie konnten in den Panethschen Zellen saure Phosphatase nachweisen, die auch RUTHENBERG und SELIGMAN (1965), LOJDA und FABRY (1959), PADYKULA et al. (1961), OGAWA et al. (1962), NOVIKOFF et al. (1962), EDER und NOLTE (1963), JERVIS (1963), GOLDFISHER et al. (1964) und LAUMONIER und METAYER (1967) bei Maus, Ratte und Mensch darstellen konnten.

Mit dem BRACHET-Test kann bei gleichzeitiger Verwendung von mit Ribonuklease behandelten Kontrollpräparaten in den Panethschen Zellen des Goldhamsters eine durch Ribonukleoproteide hervorgerufene starke Pyroninophilie der sub- und perinukleären Zellgebiete nachgewiesen werden. Mit Toluidinblau färben sich diese Zellorte ebenfalls im Vergleich

zur Umgebung bei pH 2,4 und 3,2 stärker an, wobei Ribonuklease-Digestion auch hier einen vollständigen Verlust der durch dissoziierte Phosphatgruppen der Ribonukleinsäuren bedingten Basophilie bewirkt.

Alle Zellen, die eine starke Proteinsynthese aufweisen, sind durch einen hohen Gehalt an Ribonukleoproteiden charakterisiert (BRACHET 1959; VENDRELY und VENDRELY 1959). Wir wissen heute, daß die Proteinsynthese in den RNS-reichen Ribosomen des endoplasmatischen Retikulums erfolgt und daß Zellen, die proteinreiche Sekrete bilden, durch ein ausgeprägtes, eng mit Ribosomen besetztes endoplasmatisches Retikulum gekennzeichnet sind (KUROSOMI 1961; KIEFER und SANDRITTER 1966; MERKER 1968). So lassen sich auch die Panethschen Zellen elektronenmikroskopisch außer an ihren typischen Sekretgranula vor allem an dem im basalen Cytoplasma liegenden, den Zellkern oft konzentrisch umgebenden Ergastoplasma erkennen (HALLY 1958; TRIER 1962, 1963; RHODIN 1963; BEHNKE und MOE 1964; STALEY und TRIER 1965; LINSS und GEYER 1965, 1966; LINSS 1966 a, 1966 b; CREAMER 1967).

Die von HALLY (1958), NOVIKOFF et al. (1962), TRIER (1963), RHODIN (1963), BEHNKE und MOE (1964) und STALEY und TRIER (1965) auf Grund von elektronenoptischen Befunden geäußerte Ansicht, daß die Sekretgranula der Panethschen Zellen im stark entwickelten, meist supranukleär gelegenen Golgi-Apparat gebildet werden, konnten TRIER et al. (1966) durch autoradiographische Untersuchungen unterstützen. Markiertes H^3-Leucin ließ sich dabei zunächst im subnukleären Ergastoplasma, später im Golgi-Apparat und schließlich in den Sekretgranula nachweisen, wobei 5-6 Stunden nach der Inkorporation bereits die apikalen Sekretgranula markiert waren.

Keinen Zweifel kann es mehr über die sekretorische Funktion der Panethschen Zellen geben. Den Sekretionsvorgang konnten STALEY und TRIER (1965), TRIER et al. (1966) und LINSS (1967) elektronenmikroskopisch und autoradiographisch nachweisen, wobei die Befunde von STALEY und TRIER für einen merokrinen Sekretionstypus sprechen, bei dem die Membran der Granula in die apikale Zellmembran inkorporiert wird. Daneben soll es nach LINSS (1967) noch einen weiteren Sekretionsmechanis-

mus geben, da er auch völlig erhaltene, mit einer Membran umgebene Granula im Kryptenlumen finden konnte.

Die Sekretion von Verdauungsfermenten durch die Panethschen Zellen konnte bisher nur auf indirektem Wege bei der Ratte durch VAN GENDEREN und ENGEL (1938/39) sowie VAN WEEL (1939, 1940) wahrscheinlich gemacht werden und ist nicht unwidersprochen geblieben (BEHNKE und MOE 1964; NORDSTRÖM et al. 1967). Für die Bildung von Verdauungsfermenten in den Panethschen Sekretgranula spräche bei der Maus auch die Existenz der aus sauren Mucoproteiden bestehenden Hüllsubstanz, die von den Proteinasen Trypsin und Pepsin nicht angegriffen wird, und die somit als Schutz gegenüber einer intrazellulären Selbstverdauung durch die enzymhaltigen Granulainnenkörper interpretiert werden könnte (SELZMAN und LIEBELT 1962 b; MERZEL 1967).

Beim erwachsenen Goldhamster läßt sich zwar in der perigranulären Hülle kein alcianophiles Material darstellen, doch kann durch den positiven Ausfall der Eisenbindungsreaktion diese Hüllsubstanz nicht als fixierungsbedingtes Artefakt gedeutet werden. Es könnten auch hier die vorliegenden sauren Gewebsgruppen das Cytoplasma der Körnerzellen vor dem eigenen enzymhaltigen Sekret der Granula schützen.

Die Befunde beim erwachsenen Goldhamster wie auch die Untersuchungen von EISENHUTH et al. (1966), EISENHUTH und GEYER (1966) und SPICER et al. (1967) bei der Maus haben gezeigt, daß die Panethschen Zellen nicht nur bei verschiedenen Tierarten sondern sogar bei ein und demselben Tier eine unterschiedliche Zusammensetzung der Sekretgranula in den einzelnen Dünndarmabschnitten aufweisen. Vielleicht handelt es sich bei den Panethschen Zellen gar nicht um einen funktionseinheitlichen Zelltyp, sondern entsprechend ihrer jeweiligen regionalen Lage im Dünndarm könnten sie möglicherweise ein nur für diesen Abschnitt angepaßtes Sekret bilden.

B. FUNKTIONSENTWICKLUNG DER PANETHSCHEN ZELLEN

Neben der Vielzahl von Arbeiten über phylogenetische, morphologische, topographische, histochemische und autoradiographische Merkmale der Panethschen Zellen sind vergleichsweise nur wenige Angaben in der Literatur über das erste Auftreten dieser Zellen während der Ontogenese und über ihre Funktionsentwicklung zu finden.

Beim Menschen treten Körnerzellen bereits zwischen dem 5. und 7. Fetalmonat auf (SCHMIDT 1905; KULL 1911; PATZELT 1931, 1936; HERTZOG 1937; WHEELER und WHEELER 1964). Nach Untersuchungen von KULL (1911) und MERZEL (1967) erscheinen sie bei der Maus am 7., nach SILVANY (zit. n. MERZEL 1967) am 8. und nach KARASEK (1933) erst nach dem 14. postnatalen Tag. Bei der Ratte sind sie elektronenmikroskopisch erstmals am 15. Tag nach der Geburt nachweisbar (BEHNKE und MOE 1964).

Mit Ausnahme einer kurzen Notiz über sekretbildende Zellen im Darm des jungen Goldhamsters (BERGENER 1962) ließ sich kein Hinweis auf das erste Erscheinen der Panethschen Zellen bei dieser Tierart ermitteln. BERGENER wies bei seinen elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Dünndarm von 2-3 Tagen alten Goldhamstern Becherzellen, Panethsche Zellen und andere sekretbildende Zellen nach, ohne die Körnerzellen näher zu beschreiben.

Untersuchungen über die Funktionsentwicklung der Körnerzellen haben nur BEHNKE und MOE (1964) sowie MERZEL (1967) durchgeführt. Dabei konnten BEHNKE und MOE bei jungen Ratten elektronenmikroskopisch eine in wenigen Tagen stattfindende morphologische Differenzierung von unreifen Körnerzellen zu funktionsfähigen reifen Panethschen Zellen feststellen. MERZEL (1967) hat bei seinen autoradiographischen Untersuchungen mit markiertem H^3-Tryptophan und S^{35}-Cystin bei jungen Mäusen den Beginn einer sekretorischen Aktivität der Panethschen Zellen zwischen dem 13. und 20. Lebenstag nachgewiesen, während Körnerzellen selbst schon am 7. Tag auftraten.

Beim jungen Goldhamster zeigen die Granula der Körnerzellen von

ihrem ersten Auftreten am 3. Tag nach der Geburt an in ihrer histochemisch erfaßbaren Zusammensetzung keinen signifikanten Unterschied zu denen von erwachsenen Tieren. Eine Funktionsentwicklung läßt sich daher nur an einem während der Entwicklung erkennbaren, differenten Verhalten des Cytoplasmas und der perigranulären Hüllsubstanz gegenüber Toluidinblau und Pyronin sowie Alcianblau feststellen.

Dabei haben die Untersuchungen ergeben, daß der Ribonukleoproteidgehalt des subnukleären Cytoplasmas der Körnerzellen erst im Stadium +10 Tage mit dem BRACHET-Test erfaßbar ist. Die Befunde von BEHNKE und MOE (1964), denenzufolge während der Entwicklung der Körnerzellen bei jungen Ratten eine Differenzierung des zunächst unorganisierten, primitiven endoplasmatischen Retikulums zu dem bei reifen Zellen ausgeprägten sub- und perinukleären Ergastoplasma stattfindet, liefern das elektronenmikroskopische Pendant zu den Befunden beim Goldhamster, bei dem im Laufe der ersten Wochen nach dem Erscheinen von Panethschen Zellen in diesen eine Zunahme des Ribonukleoproteidgehaltes nachweisbar ist.

Die perigranuläre Hüllsubstanz, die sich in den Stadien +3 bis +8 Tage mit Alcianblau anfärbt, verliert am 10. Lebenstag ihre Affinität zu diesem basischen Farbstoff. Auch der positive Ausfall der Eisenbindungsreaktion zeigt in diesem Zeitraum einen Intensitätsabfall. Ob diese Änderungen auf einen Verlust von sauren Gewebskomponenten zurückzuführen sind, oder ob es zu einer Maskierung dieser Gruppen durch Ester- oder Salzbildung gekommen ist, konnte an Hand der durchgeführten Versuche nicht ermittelt werden.

Da in den Lumina der Lieberkühnschen Krypten nie Sekretgranula von Panethschen Zellen nachweisbar sind, läßt sich der direkte Beweis einer Sekretion beim Goldhamster nicht erbringen. Die beschriebenen Befunde sprechen jedoch für eine mögliche Funktionsreife der Panethschen Zellen des Goldhamsters um den 10. Lebenstag herum, da zu diesem Zeitpunkt der histochemisch erfaßbare Aufbau dieser Zellen mit dem von erwachsenen Individuen übereinstimmt.

Vergleicht man beim Goldhamster abschließend die Funktionsentwicklung der Magenschleimhaut (ARNOLD 1966 a), Brunnerschen Drüsen

(MANN et al. 1967) und Panethschen Zellen, so sprechen diese Befunde für eine zeitliche Übereinstimmung der Differenzierungsvorgänge im Magen und Dünndarm, die 1-2 Wochen nach der Geburt abgeschlossen sind.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Beim Goldhamster finden sich im Dünndarm lediglich im Anfangsteil des Duodenums keine Panethsche Zellen in den Kryptenschläuchen, während sie im distalen Duodenum, Jejunum und Ileum regelmäßig in den Glandulae intestinales anzutreffen sind. Vereinzelt kommen Körnerzellen auch zwischen den Epithelzellen der Brunnerschen Drüsen des Duodenums vor; dagegen fehlen Panethsche Zellen im gesamten Dickdarm.

Die bereits bekannten Angaben über histochemische Merkmale der Panethschen Sekretgranula bei der Maus konnten bestätigt werden. Beim erwachsenen Goldhamster lassen sich in den acidophilen Granula α-Aminosäuren und Tryptophan nachweisen. Wegen des Gehaltes an Sulfhydryl- bzw. Disulfidgruppen verhalten sich die Granula nach Oxydation mit Perameisensäure metachromotrop gegenüber Pseudoisocyanin. Um den proteinhaltigen Kern befindet sich eine mit der Eisenbindungsreaktion darstellbare Hüllsubstanz, die im Gegensatz zu den Befunden bei der Maus nicht mit Alcianblau anfärbbar ist und auch keine Perjodatreaktivität zeigt.

Im proximalen Dünndarm findet sich in den Granula auch perjodatreaktives Material, während im Ileum eine Perjodatreaktivität fehlt. Die unterschiedliche Perjodatreaktivität der Sekretgranula in den verschiedenen Dünndarmabschnitten bei ein und demselben Tier gibt Anlaß zu der Vermutung, daß die Panethschen Zellen keine funktionseinheitliche Zellform darstellen, sondern entsprechend ihrer jeweiligen topographischen Lage ein unterschiedliches Sekret bilden können.

Bei jungen Goldhamstern treten Körnerzellen erstmals am 3. postnatalen Tag auf. Während der darauffolgenden Tage nimmt die anfängliche Alcianophilie der perigranulären Hüllsubstanz ab, und gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg des Ribonukleoproteidgehaltes des infranukleären Cytoplasmas.

Histochemisch sind die Panethschen Zellen vom 10. postnatalen Tag an in ihrem Aufbau und damit wahrscheinlich auch in ihrer funktionellen Reife nicht von denen erwachsener Goldhamster zu unterscheiden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, C.W.M. and SLOPER, J.S.:

Technique for demonstrating neurosecretory material in human hypothalamus.

Lancet 1955 I, 651-652

ARNOLD, M.:

Funktionsentwicklung der Magenschleimhaut des Goldhamsters. I. Drüsenmagen.

Z. Zellforsch. 71, 69-93 (1966 a)

Funktionsentwicklung der Magenschleimhaut beim Goldhamster II. Vormagen.

Z. Zellforsch. 72, 415-424 (1966 b)

BAECKER, R.:

Die oxyphilen (Panethschen) Körnchenzellen im Darmepithel der Wirbeltiere.

Erg. Anat. Entwickl.-Gesch. 31, 708-755 (1934)

BAKER, B.L. and BRIDGMAN, R.M.:

The histology of the gastro-intestinal mucosa (rat) after adrenalectomy or administration of adrenocortical hormones.

Amer. J. Anat. 94, 363-397 (1954)

BARRNETT, R.J. and SELIGMAN, A.M.:

Histochemical demonstration of protein-bound sulfhydryl groups.

Science 116, 323-327 (1952)

BASERGA, R. and KISIELESKI, W.E.:

Comparative study of the kinetics of cellular proliferation of normal and tumorous tissues with the use of tritiated thymidine. I. Dilution of the label and migration of labeled cells.

J. nat. Cancer Inst. 28, 331-339 (1962)

BEHNKE, O. and MOE, H.:

An electron microscope study of mature and differentiating Paneth cells in the rat, especially of their endoplasmatic reticulum and lysosomes.

J. Cell Biol. 22, 633-652 (1964)

BERGENER, M.:

Die Feinstruktur des Dünndarmepithels während der physiologischen Milchresorption beim jungen Goldhamster.

Z. Zellforsch. 57, 428-474 (1962)

BIZZOZERO, G.:

Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut.

Arch. mikr. Anat. 40, 324-375 (1892)

BLACK, C.E. and OGLE, R.S.:

Influence of local acidification of tissue bordering cancerous growths. With special reference to the eosinophil, the Paneth cell and the acidophilic plasma cell.

Arch. Path. 46, 107-118 (1948)

BLOOM, W. and FAWCETT, D.W.:

The Intestines.

In: A Textbook of Histology.

Philadelphia: W.B. Saunders Company 1962

BOERNER-PATZELT, D.:

Über die Eigenschaften und die Bedeutung der Panethschen Körnerzellen in der Tierreihe.

Z. Zellforsch. u. mikr. Anat. 24, 641-661 (1936)

BOG, R. und STEGNER, H.E.:

Versuche mit der physikalischen Entwicklung am tierischen Darm.
Acta histochem. (Jena) 1, 29-41 (1954/55)

BOLANDE, R.P., STEVENSON, G.F. and WARTMAN, W.B.:

Staining reactions of Paneth cells.
Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch. 28, 398-401 (1954)

BRACHET, J.:

Ribonucleinsäure und Proteinsynthese.
In: GRAUMANN, W. und NEUMANN, K.:
Handbuch der Histochemie.
Band III/2, pp. 1-42
Stuttgart: G. Fischer 1959

BURSTONE, M.S.:

Histochemical Methods for Protein Detection.
In: GRAUMANN, W. und NEUMANN, K.:
Handbuch der Histochemie.
Band III/2, pp. 244-284
Stuttgart: G. Fischer 1959

CAMERON, I.L. and GREULICH, R.C.:

Evidence for an essentially constant duration of DNA synthesis in renewing epithelia of the adult mouse.
J. Cell Biol. 18, 31-40 (1963)

DE CASTRO, N.M., SASSO, W.D.S. and SAAD, F.A.:

Preliminary observations of the Paneth cells of the Tamandua tetradactyla, Lin..
Acta anat. (Basel) 38, 345-352 (1959)

CHUMA, M.:

Zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. (Unter besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Darmschleimhaut, Panethschen Zellen und hyalinen Körpern).
Virchows Arch. path. Anat. 247, 236-277 (1923)

CLARA, M.:

Beiträge zur Kenntnis des Vogeldarmes. I. Teil. Mikroskopische Anatomie.

Z. mikr. anat. Forsch. 4, 346-416 (1926 a)

Beiträge zur Kenntnis des Vogeldarmes. IV. Teil. Über das Vorkommen von Körnerzellen vom Typus der Panethschen Zellen bei den Vögeln.

Z. mikr. anat. Forsch. 6, 55-75 (1926 b)

Beiträge zur Kenntnis des Vogeldarmes. VII. Teil. Die Lieberkühn'schen Krypten.

Z. mikr. anat. Forsch. 8, 22-72 (1927)

CLAUSS, W.:

Beitrag zur Kenntnis der pränatalen Funktionsentwicklung der Adenohypophyse.

Z. mikr. anat. Forsch. 68, 513-539 (1962)

COALSON, R.E.:

Pseudoisocyanin staining of insulin and specifity of emperical islet cell stains.

Stain Techn. 41, 121-129 (1966)

CREAMER, B.:

Paneth-cell function.

Lancet 1967 I, 314-316

DOUGLAS, S.D., SPICER, S.S. and BARTELS, P.H.:

Microspectrophotometric analysis of basic protein rich sites stained with Biebrich scarlet.

J. Histochem. Cytochem. 14, 352-360 (1966)

EDER, M. und NOLTE, H.J.:

Histochemische und experimentelle Untersuchungen an Panethschen Körnerzellen.

Naturwissenschaften 50, 458 (1963)

EDER, M., WILLE, H. und MIDORIKAWA, O.:
Der Einfluß der Fixation bei histochemischen Untersuchungen an enterochromaffinen Zellen und Panethschen Körnerzellen.
Histochemie 3, 54-64 (1962)

EISENHUTH, I. und GEYER, G.:
Veränderungen am Dünndarmepithel der Albinomaus durch chronische Behandlung mit den N-Loststoffen ENDOXAN, TRIMITAN und DEGRANOL unter besonderer Berücksichtigung der Panethschen Körnerzellen.
Acta histochem. (Jena) 25, 71-85 (1966)

EISENHUTH, I., KÜNNERT, B. und GEYER, G.:
Vergleichende histochemische Untersuchungen am Prosekretmaterial Panethscher Körnerzellen.
Z. mikr. anat. Forsch. 75, 92-97 (1966)

VAN GENDEREN, H. and ENGEL, C.:
On the distribution of some enzymes in the duodenum and the ileum of the rat.
Enzymologia 5, 71-80 (1938/39)

GESSWEIN, M.:
Über chronische Zinkvergiftung bei Ratten.
Virchows Arch. path. Anat. 332, 481-493 (1959)

GEYER, G.:
Vergleichende topochemische Untersuchungen mit der Reaktion nach Hale und ihrer Modifikation von G. Müller an einigen Organen und Geweben der weißen Ratte.
Acta histochem. (Jena) 5, 62-78 (1958)

Eine histochemische Methode zur differenzierten Darstellung von Kohlenhydrat- und Proteinbestandteilen in den Prosekretgranula Panethscher Körnerzellen der Maus.
Acta histochem. (Jena) 25, 55-57 (1966)

GEYER, G. und LINSS, W.:

Histochemie und Feinstruktur der Prosekretgranula in den Panethschen Zellen der Maus.

Naturwissenschaften 52, 14-15 (1965)

GLEREAN, A. and DE CASTRO, N.M.:

A histochemical study of the Paneth cells of the Tamandua tetradactyla (Edentata, Mammalia).

Acta anat. (Basel) 61, 146-153 (1965)

GOLDFISHER, S., ESSNER, E. and NOVIKOFF, A.B.:

The localization of phosphatase activities at the level of ultrastructure.

J. Histochem. Cytochem. 12, 72-95 (1964)

GOMORI, G.:

The histochemistry of mucopolysaccharides.

Brit. J. exp. Path. 35, 377-380 (1954)

GRAUMANN, W.:

Zur Standardisierung des Schiffschen Reagens.

Z. wiss. Mikr. 61, 225-226 (1935)

Diskussionsbeitrag.

In: LINDNER, J.:

Histochemische Methodik des Nachweises von Polysaccharidkomponenten in Schleimstoffen und Grundsubstanzen.

Acta histochem. (Jena) Suppl. 5, 144-145 (1965 a)

Über die angebliche Acidophilie der Belegzellen.

Histochemie 5, 437-440 (1965 b)

Persönliche Mitteilung 1968

GRAUMANN, W. und CLAUSS, W.:

Weitere Untersuchungen zur Spezifität der histochemischen Polysaccharid-Eisenreaktion.

Acta histochem. (Jena) 6, 1-7 (1959 a)

--- ---

Untersuchungen zum cytochemischen Glykogennachweis. III. Mitteilung. Versuche zum Diastasetest.

Histochemie 1, 241-246 (1959 b)

--- ---

Untersuchungen zur funktionellen Entwicklung der fetalen Hypophyse.

Anat. Anz. (Erg. H.) 111, 128-131 (1962)

HALLY, A.D.:

The fine structure of the Paneth cell.

J. Anat. 92, 268-277 (1958)

HERTZOG, A.J.:

The Paneth cell.

Amer. J. Path. 13, 351-360 (1937)

HINTZSCHE, E. und ANDEREGG, P.:

Histophysiologische Studien an den Panethschen Zellen.

Z. mikr. anat. Forsch. 43, 143-152 (1938)

HOLMES, E.J.:

Neoplastic Paneth cells. Their occurrence in 2 adenomas and one carcinoma of the colon.

Cancer 18, 1416-1422 (1965)

JÄRVI, O. and LAUREN, P.A.:

Intestinal metaplasia in the mucosa of the gallbladder and the common bile duct.

Ann. Med. exp. Fenn. 45, 213-223 (1967)

JERVIS, H.R.:

Enzymes in the mucosa of the small intestine of the rat, the guinea pig, and the rabbit.

J. Histochem. Cytochem. 11, 692-699 (1963)

KARASEK, H.:

Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Dünndarmes verschiedener Säugetiere, unter besonderer Berücksichtigung der Lieberkühnschen Krypten.

Z. Zellforsch. u. mikr. Anat. 20, 206-228 (1933)

KAUFMANN-WOLF, M.:

Kurze Notiz über Belegzellen, Panethsche Zellen und basal gekörnte Zellen im Darm des Menschen.

Anat. Anz. 39, 670-672 (1911)

KIEFER, G. und SANDRITTER, W.:

Die Nukleinsäuren des Cytoplasmas.

In: Protoplasmatologia, Handbuch der Protoplasmaforschung.

Band II Cytoplasma B Chemie 2 b ε

Wien - New York: Springer 1966

KITAGAWA, T. und TAKAHASHI, T.:

Studien über die Panethschen Zellen und die Becherzellen bei den normalen und pathologischen Wurmfortsätzen des Menschen.

Arch. Hist. Jap. 14, 329-348 (1958)

KULL, H.:

Über die Entstehung der Panethschen Zellen.

Arch. mikr. Anat. 77, 541-556 (1911)

Über die Panethschen Zellen verschiedener Säugetiere.

Anat. Anz. 41, 609-611 (1912)

KURNICK, N.B.:

Histological staining with methyl-green-pyronin.

Stain Techn. 27, 233-242 (1952)

KUROSUMI, K.:

Electron microscopic analysis of the secretion mechanism.
Int. Rev. Cytol. 11, 1-24 (1961)

KYO, K.:

A histological study on Paneth's cells in the human digestive organs.
Far East. Sci. Bull (abstract), 7-8 (1944)

LAUMONIER, R. et METAYER, J.:

La cellule intestinale de Paneth normale et pathologique.
Presse méd. 75, 429-434 (1967)

LAUREN, P.A.:

The cell structure and secretion in intestinal cancer.
Acta Path. Microbiol. scand. Suppl. 152 (1961)

--- und SORVARY, T.E.:

Staining of Paneth cells with Best's carmine after methylation.
Stain Techn. 42, 311-315 (1967)

LEBLOND, C.P.:

Distribtion of periodic acid-reactive carbohydrates in the adult rat.
Amer. J. Anat. 86, 1-49 (1950)

--- and MESSIER, B.:

Renewal of chief cells and goblet cells in the small intestine as shown by radioautography after injection of thymidine-H^3 into mice.
Anat. Rec. 132, 247-259 (1958)

LEESON, C.R. and LEESON, T.S.:

The fine structure of Brunner's glands in the rat.
Anat. Rec. 156, 253-268 (1966)

LEV, R. and SPICER, S.S.:

Specific staining of sulfate groups with acian blue at low pH.
J. Histochem. Cytochem. 12, 309 (1964)

LILLIE, R.D.:

Histochemical comparison of the Casella, Bauer, and periodic acid oxidation - Schiff leucofuchsin technics.
Stain Techn. 26, 123-136 (1951)

Acetylation and nitrosation of tissue amines in histochemistry.
J. Histochem. Cytochem. 6, 352-362 (1958)

Histochemical acylation of hydroxyl and amino groups. Effect on the periodic acid Schiff reaction, anionic and cationic dye and van Gieson collagen stains.
J. Histochem. Cytochem. 12, 821-841 (1964)

Paneth cells.
In: Histopathologic Technic and Practical Histochemistry.
3rd. ed., pp. 307-308
New York: McGraw-Hill Book Company 1965

--- and GRECO, J.:

Malt diastase and ptyalin in place of saliva in the identification of glycogen.
Stain Techn. 22, 67-70 (1947)

LINSS, W.:

Über besondere Granulatypen der Panethschen Zellen in Ileum der Maus.
Anat. Anz. 118, 157-161 (1966 a)

Submikroskopische Beobachtungen im Bereich der Lieberkühnsche Krypten im Dünndarm der Maus.
Anat. Anz. 119, 359-374 (1966 b)

LINSS, W.:

Über die Substruktur der Panethschen Zellen und ihrer Granula im Darm der Maus nach Einwirkung von Pilokarpin und Arekolin.
Anat. Anz. 120, 507-521 (1967)

--- und GEYER, G.:

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Panethschen Zellen im Jejunum der Maus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Granula.
Anat. Anz. 117, 138-153 (1965)

--- ---

Histochemische und elektronenoptische Untersuchungen an den Granula der Panethschen Zellen im Darm der Maus.
Gegenbauers morph. Jb. 109, 130-132 (1966)

LIPP, W.:

Histochemische Methoden.
München: R. Oldenbourg 1954

LOJDA, Z. und FABRY, P.:

Histochemie und Histologie des Dünndarms der an intermittierendes Hungern adaptierten Ratten.
Acta histochem. (Jena) 8, 289-300 (1959).

MANN, H., SASSE, D. und GRAUMANN, W.:

Beiträge zur Funktionsentwicklung: Duodenaldrüsen beim Goldhamster.
Acta histochem. (Jena) 28, 89-99 (1967)

MATHIS, J.:

Über die Brunner'schen Drüsen und über Körnchenzellen einiger Fledermäuse.
Anat. Anz. 65, 1-17 (1928)

McMANUS, J.F.A.:

Histological demonstration of mucin after periodic acid.
Nature 158, 202 (1946)

MERKER, H.J.:

Morphologische Grundlagen der Resorption und Sekretion.
Therapiewoche 18, 388-394 (1968)

MERZEL, J.:

Some histophysiological aspects of Paneth's cells of mice as shown by histochemical and radioautographical studies.
Acta anat. (Basel) 66, 603-630 (1967)

MIDORIKAWA, O. und EDER, M.:

Vergleichende histochemische Untersuchungen über Zink im Darm.
Histochemie 2, 444-472 (1962)

MILLAR, M.J., VINCENT, N.R. and MAWSON, C.A.:

An autoradiographic study of the distribution of zinc 65 in rat tissues.
J. Histochem. Cytochem. 9, 111-116 (1961)

MIRAGLIA, T., LEDOUX, L. and BRANCO, A.L.C.:

Histological and histochemical data on the intestinal tract of the marmoset (Callithrix jacchus).
Acta anat. (Basel) 68, 459-472 (1967)

MIRAM, K.:

Zur Frage über die Bedeutung der Panethschen Zellen.
Arch. mikr. Anat. 79, 105-113 (1912)

MOWRY, R.W. and WINKLER, C.H.:

The coloration of acidic carbohydrates of bacteria and fungi in tissue sections with special reference to capsules of cryptococcus neoformans, pneumococci, and staphylococci.
Amer. J. Path. 32, 628-629 (1956)

MÜLLER, A. und GEYER, G.:

Elektronenmikroskopischer Schwermetallnachweis in den Prosekretgranula der Panethschen Zellen.
Acta histochem. (Jena) 21, 404-405 (1965)

NANAURA, H., KONO, N. and FUJIE, K.:
Histochemical studies of the gland cells. V. The chemical colour reactions on the secretory granules in the Paneth cells.
Arch. Hist. jap. 26, 39-46 (1965)

NORDSTRÖM, C., DAHLQVIST, A. and JOSEFSSON, L.:
Quantitative determination of enzymes in different parts of the villi and crypts of the rat small intestine. Comparison of alkaline phosphatase, disaccharidases and dipeptidases.
J. Histochem. Cytochem. 15, 713-721 (1967)

NOVIKOFF, A.B., ESSNER, E., BIEMPICA, L. and JACIOFANO, P.:
Lysosomes and secretory granules: Electron microscopic examination of enzyme reaction product.
J. Histochem. Cytochem. 10, 654 (1962)

OGAWA, K., MASUTANI, K. and SHINONAGA, Y.:
Electron histochemical demonstration of acid phosphatase in the normal rat jejunum.
J. Histochem. Cytochem. 10, 228-229 (1962)

OPPEL, A.:
Über eine zweite Zellart in den Brunnerschen Drüsen des Menschen.
Arch. mikr. Anat. 76, 525-542 (1910/11)

PADYKULA, H.A., STRAUSS, E.W., LADMAN, A.J. and GARDNER, F.H.:
A morphologic and histochemical analysis of the human jejunal epithelium in non-tropical sprue.
Gastroenterology 40, 735-765 (1961)

PANETH, J.:
Ueber die secernirenden Zellen des Dünndarm-Epithels.
Arch. mikr. Anat. 31, 113-191 (1888)

PATERSON, J.C. and WATSON, S.H.:
Paneth cell metaplasia in ulcerative colitis.
Amer J. Path. 38, 243-249 (1961)

PATZELT, V.:

Die feinere Ausbildung des menschlichen Darmes von der 5. Woche bis zur Geburt.

Z. mikr. anat. Forsch. 27, 269-518 (1931)

Der Darm.

In: MÖLLENDORFF, W.V.:

Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.

Band V/3, pp. 1-448

Berlin: J. Springer 1936

PEARSE, A.G.E.:

Histochemistry. Theoretical and applied.

London: Churchill Ltd. 1960

QUASTLER, H. and SHERMAN, F.G.:

Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse.

Exper. Cell. Res. 17, 420-438 (1959)

RHODIN, J.A.G.:

An Atlas of Ultrastructure.

Philadelphia and London: W.B. Saunders Company 1963

RIECKEN, E.O. and PEARSE, A.G.E.:

Histochemical study on the Paneth cell in the rat.

GUT 7, 86-93 (1966)

ROMEIS, B.:

Mikroskopische Technik, 15. Auflage.

München: R. Oldenbourg 1948

RUTENBURG, A.M. and SELIGMAN, A.M.:

The histochemical demonstration of acid phosphatase by a post-incubation coupling technique.

J. Histochem. Cytochem. 3, 455-470 (1955)

SASSE, D.:

Glykogen in der Ontogenese des Verdauungstrakts. Chemomorphologische und stoffwechselhistochemische Analyse.
Erg. Anat. Entwickl.-Gesch. Band 40 Heft 2 (1968)
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York

SCHIEBLER, T.H. und SCHIESSLER, S.:

Über den Nachweis von Insulin mit den metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen.
Histochemie 1, 445-465 (1959)

SCHMIDT, J.E.:

Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals.
Arch. mikr. Anat. 66, 12-40 (1905)

SCHWALBE, G.:

Beiträge zur Kenntniss der Drüsen in den Darmwandungen, in's Besondere der Brunner'schen Drüsen.
Arch. mikr. Anat. 8, 92-140 (1872)

SCOTT, G.H.:

The localization of mineral salts in cells of some mammalian tissues by micro-incineration.
Amer. J. Anat. 53, 243-287 (1933)

SELZMAN, H.M. and LIEBELT, R.A.:

A cytochemical analysis of Paneth cell secretion in the mouse.
Anat. Rec. 140, 17-22 (1961)

--- ---

The Paneth cell granules of the mouse intestine.
Anat. Rec. 142, 278 (1962 a)

--- ---

Paneth cell granule of mouse intestine.
J. Cell Biol. 15, 136-139 (1962 b)

SELZMAN, H.M. and LIEBELT, R.A.:
Localization of sulfhydryl and disulfide groups of protein in Paneth cell secretion of the mouse intestine.
J. Histochem. Cytochem. 10, 106 (1962 c)

SPICER, S.S. and LILLIE, R.D.:
Histochemical identification of basic proteins with Biebrich scarlet at alkaline pH.
Stain Techn. 36, 365-370 (1961)

SPICER, S.S., STALEY, M.W., WITZEL, M.G. and WETZEL, B.K.:
Localization of acid mucosubstances and basic protein in mouse Paneth cells.
J. Histochem. Cytochem. 14, 802-803 (1966)

--- --- --- ---
Acid mucosubstance and basic protein in mouse Paneth cells.
J. Histochem. Cytochem. 15, 225-242 (1967)

STALEY, M.W. and TRIER, J.S.:
Morphologic heterogeneity of mouse Paneth cell granules before and after secretory stimulation.
Amer. J. Anat. 117, 365-383 (1965)

STAMPFL, B.:
Die intravitale histochemische Darstellung des Zinks durch Dithizon.
Acta histochem. (Jena) 8, 406-447 (1959)

STEEDMAN, H.F.:
Alcain blue 8 GS: A new stain for mucin.
Quart. J. micr. Sci. 91, 477-479 (1950)

STERBA, G.:
Grundlagen des histochemischen und biochemischen Nachweises von Neurosekret (= Trägerprotein der Oxytozine) mit Pseudoisocyaninen.
Acta histochem. (Jena) 17, 268-292 (1964)

TAYLOR, J.J. and FLAA, R.C.:
Histochemical analysis of Paneth cell granules in rats.
Arch. Path. 77, 278-285 (1964)

TRAUTMANN, A.:
Zur Kenntnis der Panethschen Körnchenzellen bei den Säugetieren.
Arch. mikr. Anat. 76, 288-304 (1910/11)

TRIER, J.S.:
Morphologic alterations induced by methotrexate in the mucosa of human proximal intestine. II. Electron microscopic observations.
Gastroenterology 43, 407-424 (1962)

Studies on small intestine crypt epithelium. I. The fine structure of the crypt epithelium of the proximal small intestine of fasting humans.
J. Cell Biol. 18, 599-620 (1963)

---, LORENZSON, V. and GROEHLER, K.:
The pattern of secretion of Paneth cells of the small intestine.
Gastroenterology 50, 875 (1966)

VENDRELY, C. et VENDRELY, R.:
Localisation de l'acide ribonucléique dans les différentes tissus et organes de Vertébrés.
In: GRAUMANN, W. und NEUMANN, K.:
Handbuch der Histochemie.
Band III/2, pp. 84-243
Stuttgart: G. Fischer 1959

VOIGT, G.E. und MÜLLER, P.:
Versuche zum histochemischen Nachweis der Schwefelwasserstoff-Vergiftung.
Acta histochem. (Jena) 1, 223-239 (1954/55)

VAN WEEL, P.B.:

Beiträge zur Histophysiologie des Dünndarmes. III. Die Veränderungen in den Darmdrüsenzellen während der Verdauung und in den Resorptionszellen während der Fettresorption.

Z. Zellforsch. 29, 750-771 (1939)

Der Verlauf der Dipeptidaserestitution im Pankreas der weissen Maus nach der Extrusion des Sekretes.

Z. vgl. Physiol. 27, 311-315 (1940)

WHEELER, E.J. and WHEELER, J.K.:

Comparative study of Paneth cells in vertebrates.

Anat. Rec. 148, 350 (1964)

WINDISH, M.C.:

Etude morphologique des cellules de Paneth dans diverse conditions physiologiques.

Rev. canad. Biol. 25, 167-177 (1966)

YASUMA, A. and ICHIKAWA, T.:

Ninhydrin-Schiff and alloxan-Schiff staining - A new histochemical staining method for protein.

J. Lab. clin. Med. 41, 296-299 (1953)

ZIMMERMANN, K.W.:

Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien.

Arch. mikr. Anat. 52, 552-706 (1898)

ZIPKIN, R.:

Beiträge zur Kenntnis der gröberen und feineren Strukturverhältnisse des Dünndarms bei Inuus Rhesus.

Anat. Hefte 23, 113-186 (1904)

Herrn Professor Dr. med. Graumann danke ich für die Anregung und Kritik zu dieser Arbeit, besonders auch für den netten persönlichen Kontakt.

Herrn Dozent Dr. med. Arnold und Herrn Dozent Dr. med. Sasse danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 9. Oktober 1942 wurde ich, Hartmut Hesemann, als Sohn des Korvettenkapitäns Siegfried Hesemann und seiner Ehefrau Anna, geb. Plote, in Munster geboren.

Von 1949 bis 1955 besuchte ich die Grundschule an der Claudiusstraße in Bremen. 1955 setzte ich meine Schulausbildung am Gymnasium am Leibnizplatz in Bremen fort. Von 1959 bis 1960 verbrachte ich als Austauschschüler ein Jahr in den USA. 1962 legte ich die Reifeprüfung am Gymnasium am Leibnizplatz in Bremen ab.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Medizin; 1964 bestand ich die naturwissenschaftliche und 1966 die ärztliche Vorprüfung. Meine klinischen Studiensemester verbrachte ich ebenfalls an der Universität Tübingen, an der ich im August 1969 das Medizinische Staatsexamen bestanden habe.